

## University of Groningen

### Fluorescence molecular endoscopy

Hartmans, El mire

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Hartmans, E. (2017). *Fluorescence molecular endoscopy: A new frontier in the field of gastroenterology*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

**A P P E**

# NDIX

LIST OF ABBREVIATIONS

CURRICULUM VITAE

LIST OF PUBLICATIONS

DANKWOORD



## LIST OF ABBREVIATIONS

<b>AFI</b>	Autofluorescence imaging
<b>BE</b>	Barrett Esophagus
<b>CLE</b>	Confocal laser endomicroscopy
<b>CRC</b>	Colorectal carcinoma
<b>EAC</b>	Esophageal adenocarcinoma
<b>EC</b>	Esophageal carcinoma
<b>EGFR</b>	Epidermal growth factor receptor
<b>EMR</b>	Endoscopic mucosal resection
<b>EPR</b>	Enhanced permeability and retention
<b>FAP</b>	Familial adenomatous polyposis
<b>FGmRNA</b>	Functional genomic mRNA
<b>FME</b>	Fluorescence molecular endoscopy
<b>HD(E)</b>	High-definition (endoscopy)
<b>HGD</b>	High-grade dysplasia
<b>IBD</b>	Inflammatory bowel disease
<b>IHC</b>	Immunohistochemistry
<b>IV</b>	Intravenous
<b>MDSFR</b>	Multi-Diameter Single Fiber Reflectance
<b>NBI</b>	Narrow-band imaging
<b>NIR</b>	Near-infrared
<b>OCT</b>	Optical coherence tomography
<b>PCA</b>	Principal component analysis
<b>PDA</b>	Pancreatic ductal adenocarcinoma
<b>PDT</b>	Photodynamic therapy
<b>LGD</b>	Low-grade dysplasia
<b>LS</b>	Lynch syndrome
<b>SNR</b>	Signal-to-noise ratio
<b>SSA/P</b>	Sessile serrated adenoma/polyp
<b>SFF</b>	Single Fiber Fluorescence
<b>TBR</b>	Tumor-to-background ratio
<b>TKI</b>	Tyrosine kinase inhibitor
<b>tPDT</b>	Targeted photodynamic therapy
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor necrosis factor- $\alpha$
<b>VLE</b>	Volumetric laser endomicroscopy
<b>VEGFA</b>	Vascular endothelial growth factor A
<b>WL(E)</b>	White-light endoscopy



## CURRICULUM VITAE

Elmire Hartmans werd op 31 december 1987 geboren te Muscat, Oman. Zij heeft haar eerste levensjaren doorgebracht in het buitenland, waarna zij het grootste deel van haar jeugd volbracht in het oer-Hollandse Drenthe. In 2006 behaalde zij haar VWO diploma (cum laude) aan de Nieuwe Veste te Coevorden, waarna zij in hetzelfde jaar startte met de studie Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen.

Tijdens haar studietijd heeft zij opnieuw ervaringen buiten de landsgrenzen opgedaan, waaronder een facultatieve klinische stage in het Al Nahdha Hospital Muscat, alsmede een Public Health coschap in Manipal, India. Daarnaast heeft zij aan verschillende commissies deelgenomen, waaronder Stichting Studenten Huisvesting Deventer waar zij een jaar lang de functie van secretaris vervulde.

Al tijdens het eerste jaar coschappen kwam zij er achter dat ze erg enthousiast werd van de specialismen grenzend aan de algemene interne geneeskunde. In hetzelfde jaar ontmoette zij haar huidige copromotor Wouter Nagengast, die de liefde voor de MDL wist aan te wakkeren. Na het volbrengen van het tweede jaar coschappen te Deventer ging zij terug naar het Universitair Medisch Centrum Groningen, om daar te starten aan haar wetenschappelijke stage bij de afdeling maag-, darm- en leverziekten.

Gedurende deze periode onstond haar interesse voor de wetenschap, waarop zij aansluitend aan het afronden van haar studie geneeskunde in 2013 (tevens cum laude), het onderzoek verder kon voortzetten, ditmaal in het kader van een promotietraject. Ten tijde van haar promotieonderzoek heeft Elmire verschillende (inter)nationale congressen bezocht, waar zij haar studieresultaten heeft mogen presenteren. Daarnaast was zij in 2016 geselecteerd voor de 'president select sessie' van het NVGE voorjaarscongres en heeft ze daar tevens de abstract prijs van de Sectie Experimentele Gastroenterologie in ontvangst mogen nemen.

In december 2016 startte Elmire haar opleiding tot MDL-arts bij de algemene interne geneeskunde in het UMC Groningen. De rest van haar opleiding zal zij in de Isala klinieken te Zwolle, en vervolgens opnieuw in het UMC Groningen, volbrengen. Haar promotieonderzoek heeft ze het afgelopen jaar tijdens haar werkzaamheden in de kliniek afgerond, wat heeft geresulteerd in dit proefschrift.





## LIST OF PUBLICATIONS

### **Towards clinically translatable NIR fluorescence molecular guidance for colonoscopy**

P. Beatriz Garcia-Allende, Jürgen Glatz, Maximilian Koch, Jolien J. Tjalma, [Elmire Hartmans](#), Anton G.T. Terwisscha van Scheltinga, Panagiotis Symvoulidis, Gooitzen M. van Dam, Wouter B. Nagengast, Vasilis Ntziachristos  
Biomed Opt Express. 2014 Jan 1; 5(1): 78–92.

### **A standardized light-emitting diode device for photoimmunotherapy.**

de Boer E, Warram JM, [Hartmans E](#), Bremer PJ, Bijl B, Crane LM, Nagengast WB, Rosenthal EL, van Dam GM.  
J Nucl Med. 2014 Nov;55(11):1893-8. doi: 10.2967/jnumed.114.142299

### **Molecular Fluorescence Endoscopy Targeting Vascular Endothelial Growth Factor A for Improved Colorectal Polyp Detection.**

Tjalma JJ, Garcia-Allende PB, [Hartmans E](#), Terwisscha van Scheltinga AG, Boersma-van Ek W, Glatz J, Koch M, van Herwaarden YJ, Bisseling TM, Nagtegaal ID, Timmer-Bosscha H, Koornstra JJ, Karrenbeld A, Kleibeuker JH, van Dam GM, Ntziachristos V, Nagengast WB.  
J Nucl Med. 2016 Mar;57(3):480-5. doi: 10.2967/jnumed.115.166975.

### **Tyrosine kinase inhibitor induced growth factor receptor upregulation enhances the efficacy of near-infrared targeted photodynamic therapy in esophageal adenocarcinoma cell lines**

[Elmire Hartmans](#), Matthijs D. Linssen, Claire Sikkens, Afra Levens, Max J.H. Witjes, Gooitzen M. van Dam, Wouter B. Nagengast  
Oncotarget. 2017 May 2; 8(18): 29846–29856.

### **Functional Genomic mRNA Profiling of Colorectal Adenomas: Identification and *in vivo* Validation of CD44 and Splice Variant CD44v6 as Molecular Imaging Targets**

[Elmire Hartmans](#), Veronique Orian-Rousseau, Alexandra Matzke-Ogi, Arend Karrenbeld, Derk Jan A. de Groot, Steven de Jong, Gooitzen M. van Dam, Rudolf S.N. Fehrmann, Wouter B. Nagengast  
Theranostics. 2017; 7(2): 482–492.

### **‘Red-Flag’ Imaging Technique: Identification of Colorectal Adenomas with Wide-Field Near-Infrared Fluorescence Endoscopy**

[Elmire Hartmans](#),\* Jolien J.J. Tjalma,\* Matthijs D. Linssen, Pilar Beatriz Garcia Allende, Marjory Koller, Annelies Jorritsma-Smit, Mariana e Silva de Oliveira Nery, Sjoerd G. Elias, Arend Karrenbeld, Elisabeth G.E. de Vries, Jan H. Kleibeuker, Gooitzen M. van Dam, Dominic J. Robinson, Vasilis Ntziachristos\* Wouter B. Nagengast\*  
Theranostics, 2017 accepted for publication

### **Detection of Esophageal Neoplasia by Wide-field Fluorescence Molecular Endoscopy**

[Elmire Hartmans](#),\* Wouter Nagengast,\* Pilar Garcia-Allende, Frans Peters, Matthijs Linssen, Maximilian Koch, Marjory Koller, Jolien Tjalma, Arend Karrenbeld, Annelies Jorritsma-Smit, Jan Kleibeuker, Gooitzen van Dam, Vasilis Ntziachristos  
Submitted

### **Data driven prioritization and review of targets for molecular based imaging and Treatment strategies in pancreatic cancer**

M Koller\*, [E Hartmans](#)\*, DJA de Groot<sup>3</sup>, XJ Zhao, GM van Dam, WB Nagengast, RSN Fehrmann  
Submitted



## DANKWOORD

Na 3 jaar fulltime onderzoek en daarnaast nog een jaar lang - vanuit de kliniek - de puntjes op de i zettende, is het dan eindelijk zo ver: mijn proefschrift is klaar (!), ik ben toegekomen aan het schrijven van mijn laatste hoofdstuk, het dankwoord.

De afgelopen jaren gingen niet vanzelf; het was van tijd tot tijd een ware strijd, waarbij het uiteindelijk toch écht aankomt op zelfdiscipline en interne motivatie. Echter, zonder enthousiasmerende mensen om mij heen was het niet gelukt, een team effort kan ik dit proefschrift daarom zeker noemen! Vandaar ook dat ik een aantal mensen graag persoonlijk wil bedanken.

Allereerst wil ik alle proefpersonen (en dieren!) die hebben deelgenomen aan de studies van harte bedanken. Dapper en ruimdenkend, dat is wat het is; zonder jullie was er weinig inhoud voor dit proefschrift geweest!

Ten tweede natuurlijk lof en dank voor de twee meesterbreinen achter de onderzoekslijn: Dr. Wouter Nagengast en Prof. dr. Go van Dam.

Wouter, als mijn dagelijks begeleider en copromotor - en ik jouw eerst afgeleverde promovendus - denk ik dat ik voor ons beide spreek als ik zeg dat het een enerverende en inspirerende tijd is geweest! Samenwerken konden wij uitstekend, hoewel het er vaak op neer kwam dat jij zei en ik deed ;) Ik heb ontzettend veel van je geleerd: jouw drive en doorzettingsvermogen zijn bewonderenswaardig!

Go, jouw rol binnen het endoscopische deel van de onderzoekslijn is beperkt en derhalve was jouw begeleiding op de achtergrond; echter jouw passie voor wetenschap heeft mij vanaf een afstand weten te bereiken! Dank daarnaast voor jouw luisterend oor en bemoedigende woorden in momenten van emotionele, mentale en/of data crises!

Prof. dr. Jan Kleibeuker en Dr. Rudolf Fehrmann; als tweede promotor en copromotor waren ook jullie beide nauw betrokken. Jan, dank voor kritische noot en heldere kijk; enige afstand helpt relativeren! Rudolf, bedankt voor je directe aanpak en eerlijkheid: noem het beestje bij zijn naam, ik kan dat wel waarden!

Ook de leden van de leescommissie, Prof. dr. Gerard Dijkstra, Prof. dr. Jacques Bergman en Prof. dr. James Hardwick wil ik graag bedanken voor de beoordeling en goedkeuring van mijn proefschrift.

Ilse en Sjoukje, pils en sjoek, mijn lieve paranimfjes! De afgelopen jaren (strak) aan mijn zijde, waarbij ik ontzettend dankbaar ben dat jullie ook vandaag zo dicht bij mij zullen zijn! Jullie opbeurende woorden, UMCG koffie-momentjes en lunches, lachsalvo's en broodnodige-afleidingsmomentjes behoren zeker tot de team effort die de totstandkoming van dit proefschrift mogelijk heeft gemaakt. Ik hou van jullie, mijn lieve vriendinnetjes!

De Optical Molecular Imaging (OMIG) groep. Begonnen met slechts z'n tweetjes, Jolien en ik, promovendi van het eerste uur; de (endoscopische) onderzoeksgroep had letterlijk nog geen bestaan - laat staan een naam - toen wij als jonge studenten vol enthousiasme aan onze wetenschappelijke stage bij Wouter begonnen. Jolien, ik ben je ontzettend dankbaar voor al je steun, zowel binnen als buiten de muren van het ziekenhuis: ik ga je missen!

Matthijs, de o-zo-nodige apotheker die Jolien en mij verlost van de dagen dat wij nog zelf onze tracer(s) bouwden, testten en (per ongeluk) op ons zelf uitprobeerden. Dank voor al jouw kennis waarmee je mij (vaak!) mee uit de brand wist te helpen.

Marjory – Kollië voor intimi – een aanwinst voor ons team en een heerlijke (wervel) wind, vol enthousiasme en ideeën. Hou dat vast meid; wat je ook besluit te doen - of het nou als toekomstig collega zal zijn of niet - ik hoop nog lang te genieten van jouw positieve energie!

Dan Steven en Niels, de chirurgische mannen; wat een heerlijk leven brachten jullie in de brouwerij. Dank voor alle geweldige (borrel) tijden! En tot slot uiteraard dank aan de overige leden van de onderzoeksgroep: Max Witjes, Annelies Jorritsma-Smit, Arend Karrenbeld, Marleen van Oosten, Wiktor Szymanski, Siqi, Pascal, Floris, Bobby en natuurlijk alle studenten die de afgelopen jaren de onderzoeksgroep hebben versterkt!

Uiteraard mag ik onze samenwerkende partijen niet vergeten: de technische universiteit van München - met in het bijzonder Prof. Vasilis Ntziachristos en Dr. Beatriz Garcia-Allende - en de Spin-off Company Surgvision voor het ontwikkelen van het (endoscopisch) camera systeem. Ben, Ton en Adrian, dank voor alle technische steun; de samenwerking was top! Daarnaast Dominic Robinson, werkzaam in het Erasmus Rotterdam, dank voor het ontwikkelen, beschikbaar stellen en met name ook toelichten (!) van het gebruik van de fluorescentie spectroscopie. Zonder jou hadden we er werkelijk niks van begrepen ;)

Graag wil ik Hetty, Coby en Wytske bedanken voor de hulp op het medisch oncologisch lab. Als simpele medicus zijn er weinig laboratoriumtechnieken die je beheerst (zelfs pipetteren blijkt een kunst); dank daarom voor al jullie geduld, uitleg en in het bijzonder Wytske voor al het werk wat je voor mij en de rest van de onderzoeksgroep hebt verricht. Ik weet oprecht niet wat we zonder jou hadden gemoeten!

Ook de MOL (imaging) PhD studenten en arts-onderzoekers van de medische oncologie wil ik van harte bedanken. In het bijzonder Arjan, Martin, Elly, Marloes, Stijn, Linda, Hilde, Michel, Rob, Frederike, Hink, Niek, Kees, Lars, Iris, Pieter, Lotte, Thijs, Kirsten, Clarieke, Maaïke, Suzanne en Harm voor de leuke uitjes, dinertjes en weekendjes weg!

Mijn onderzoeksdagen heb ik veelal doorgebracht in de maag-darmpassage; dicht bij het vuur, tussen de MDL staf en arts-assistenten, op steenworp afstand van de secretaresses. Als eerste wil ik graag Frans Peters bedanken voor zijn betrokkenheid bij de slokdarmstudie en Hendrik van Dulleman, Rina Bijlsma en Jan Jacob Koornstra voor hun endoscopische vaardigheden in de overige klinische studies. Uiteraard ook dank aan de endoscopie-afdeling, -planning, -regie en -verpleegkundigen; zonder jullie geduld en enthousiasme waren de studies nooit en te nimmer van de grond gekomen! Daarnaast heb ik menig MDL assistent zien komen en gaan – in onze (te) krappe kamer – en wil daarom graag alle assistenten van de afgelopen jaren dan ook danken voor hun tolerantie rondom mijn (soms zeer onrustige en chaotische) werkplek. En uiteraard ook voor de gezellige werk-ontwijkende gesprekjes en koffie momentjes. Daarnaast dank ik Jurya, Erna en Esther: jullie stonden altijd voor me klaar, met opnieuw een vindingrijke oplossing voor een volgend (administratief) probleem. Gelukkig zijn jullie nog (lang) niet van mij af!

Wie het dankwoord grondig heeft gelezen – of wie mij een beetje kent – weet dat ik naast werken ook zeer gesteld ben op mijn vrije tijd ... Ontspanning is het halve werk, derhalve ook dank aan mijn vriend(innet)jes waarbij al het andere even vergeten mocht worden. Dank daarom mijn lieve kliek - Sandra, Dagmar en Hilde – en ook Inge, Madelein, Debby, Maaïke, Mies en Douwe! Tot slot niet te vergeten mijn San Diego reis-maatjes Floris, Tobias, Lieke en Marijn; het was letterlijk een life-changing experience!

Lieve Jelle, Johan en Anneke; hoewel jullie op dit moment niet actief deel meer zijn van mijn leven, wil ik jullie toch danken voor alle steun, liefde en warmte die ik tijdens de eerste jaren van mijn promotie van jullie heb gekregen. Zonder was het niet gelukt!

Lieve Anneke, genetisch gezien mijn tante, maar in essentie zoveel meer! In goede en in slechte tijden sta jij voor mij klaar. Mijn geneeskunde studie voltooien had ik zonder jouw oppeppende woorden niet gekund, en ook tal van promotie-problemen heb jij weten te relativiseren. Jij bent een lieverd, ik hou van jou!

Lieve Roel, lief broertje; jij en je inmiddels prachtige gezin – Romana, Sofia en Sara – zijn mij ontzettend dierbaar. Beide een druk bezet leven, maar als het nodig is vinden wij elkaar. Lieve pap en Christel – hoewel voor het merendeel op afstand – is ook jullie rol de afgelopen jaren ontzettend belangrijk geweest. Ik denk dat ik ondertussen wel weet van wie ik mijn werkethos heb geërfd! Lieve mam, het kan niet anders dan dat je trots geweest zou zijn .. Voor altijd in mijn hart.

En dan tot slot Jasper, allerliefste Jasper. Pas relatief kort in mijn leven, maar al zo bizar belangrijk. In dit roerige jaar wist jij mij staande te houden, en bovenal wist jij jezelf staande te houden bij en met mij ;) ... Je hebt me ontzettend veel geholpen in de laatste fase van mijn promotie, jij geeft me de rust en het zelfvertrouwen dat ik nodig heb. Jij maakt mij gelukkig, ik verheug me op alles wat nog komen gaat!

